

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 18 NOV 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 25224 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08229	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/18		
Anmelder BAHLMANN, Ferdinand Hermann et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags

26.02.2004

Datum der Fertigstellung dieses Berichts

17.11.2004

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Winger, R

Tel. +49 89 2399-8129



BEST AVAILABLE COPY

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-27, 29-59 in der ursprünglich eingereichten Fassung
28 eingegangen am 18.10.2004 mit Telefax

Ansprüche, Nr.

1-43 eingegangen am 18.10.2004 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1/15-15/15 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 24-32,38-43 (gewerbliche Anwendbarkeit)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 24-32,38-43 (gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
- ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
- ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08229

2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
- ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
- ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-23,29-32,43 |
| | Nein: Ansprüche 24-28,33-42 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-3 |
| | Nein: Ansprüche 4-23,29-32,43 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-23,33-37 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

1. Die Ansprüche 24-32 und 38-43 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt IV

2. Diese Behörde hat festgestellt, daß die internationale Anmeldung mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen enthält, die nicht durch eine einzige allgemeine erfinderische Idee verbunden sind (Regel 13.1 PCT), nämlich:

1. Ansprüche 1-14, 24-28, 29-32 (teilweise), 33-43: Verwendung von EPO in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten/Woche/Patient zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen, zur Therapie von Krankheiten sowie entsprechende pharmazeutische Zusammensetzungen.

2. Ansprüche 15-23, 29-32 (teilweise): Verwendung von EPO zur Herstellung von transplantierbaren Endothelzell-Präparaten, zur Herstellung zellhaltiger Organ- oder Gewebesysteme und zur Herstellung von Herzklappen.

Die Gründe dafür sind die folgenden: Ausgehend von den Ansprüchen und der Beschreibung liegt der vorliegenden Erfindung das Problem zugrunde, Mittel und Verfahren zur verbesserten Stimulation endothelialer Vorläuferzellen bzw. zur Therapie von damit zusammenhängenden Erkrankungen sowie Endothelzellen-präparate bereitzustellen. Als Lösung wird die Verabreichung von EPO einerseits allgemein andererseits bei einer Dosierung von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient vorgeschlagen. Somit ist a priori keine Einheitlichkeit gegeben. Abgesehen davon beschreiben die Dokumente WO 98 10650 A, US 5 980 887 A, BUEMI M et al. (J. Nephrol.) und KRAUSE K et al. (European Heart Journal) mitogenen bzw. migratorischen Effekte von EPO auf Endothelzellen bzw. dessen angiogenetische Wirkung. Da die Verwendung von EPO zur Stimulation von Endothelzellen inklusive der Ausbildung neuer Blutgefäße bekannt ist, sind die Erfindungen 1 und 2 nicht durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden. Die erforderliche Einheitlichkeit der Erfindung (Regel 13.1 PCT) ist damit insofern nicht mehr gegeben, als zwischen den Gegenständen der Gruppen der Erfindungen kein technischer Zusammenhang im Sinne

der Regel 13.2 PCT besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt.

Zu Punkt V

3. Es wird auf die folgenden Dokumente des Internationalen Recherchenberichts und die dort angeführten Passagen verwiesen:

D1: WO 03/057242 A

D2: WO 02/14356 A

D3: US 2002/065214 A1

D4: WO 00/61164 A

D5: WO 98/10650 A

D6: US-A-5 980 887

D7: NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, Bd. 12(9), 1997, Seite A190

D8: JOURNAL OF NEPHROLOGY 2002 ITALY, Bd. 15, Nr. 2, 2002, Seiten 97-103

D9: INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, Bd. 70, Nr. 1, Seiten 1-6

D10: EUROPEAN HEART JOURNAL, Bd. 22, Nr. Abstract Supplement, September 2001 (2001-09), Seite 154

D11: NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION, Bd. 10(2), Seiten 74-79

D12: DATABASE BIOSIS [Online]; 2002, KASHIWAGI M ET AL: "Hypertension in a pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy."

D13: DATABASE BIOSIS [Online]; 1997, CONRAD KIRK P ET AL: "Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia"

D14: WO 03/037273 A

D15: DATABASE EMBASE [Online]; 2000, CASES A: "Recombinant human erythropoietin treatment in chronic renal failure: Effects on hemostasis and vasculature"

D16: DATABASE MEDLINE [Online]; 1996, BRAGA J ET AL: "Maternal and perinatal implications of the use of human recombinant erythropoietin."

D17: WO 02/085940 A

D18: DATABASE BIOSIS [Online]; 2001, ARCASOY MURAT O ET AL: "Erythropoietin (EPO) stimulates angiogenesis in vivo and promotes wound healing"

D19: WO 89/07944 A

D20: WO 92/15323 A

D21: US-A-4 992 419

- D22: US-A-5 198 417
D23: DATABASE BIOSIS [Online]; 1998, ALVAREZ ARROYO MARIA VICTORIA ET AL: "Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cell proliferation"

- 3.1 Dokument D1 offenbart die Verwendung von EPO zur Behandlung von Herzversagen. Unter der Annahme einer gültigen Priorität wird Dokument D1 für die internationale vorläufige Prüfung nicht zum Stand der Technik gezählt.
- 3.2 Dokument D2 beschreibt die Verwendung von EPO zur Behandlung von chronischem Herzversagen gegebenenfalls im Zusammenhang mit Nierenversagen mit 5, 75, 150 und 200 IU/kg, ein- bis dreimal pro Woche (Ansprüche 35 und 36).
- 3.3 Dokument D3 offenbart die Verwendung von EPO in Kombination mit einer Eisenverbindung zur Verbesserung der Herzfunktion. Eine Dosis von 500-10000 IU/Woche wird verabreicht.
- 3.4 Dokument D4 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend EPO zur Vorbeugung gegen Hypotonie, Ischämie, Herzinfarkt und Entzündung.
- 3.5 Dokument D5 beschreibt, daß bestimmte Dosen von EPO Endothelzellen vor Schädigung schützen und daß gezeigt wurde, daß EPO einen mitogenen und migratorischen Effekt auf Endothelzellen auswirkt, der für die Angiogenese einen Schlüsselschritt darstellt. Erfindungsgemäß zu behandelnde Schädigungen stellen auch solche durch Entzündung, Herzkrankheiten und Artherosklerose verursachte dar. EPO wird zur Behandlung von Anämie (in Zusammenhang mit chronischem Nierenversagen) verwendet.
- 3.6 Dokument D6 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung geschädigter Blutgefäße, wobei EPO als Endothelzellen-Mitogen verabreicht wird und Endothelvorläuferzellen isoliert und wieder verabreicht werden. Dieses Verfahren kann auch zur Behandlung verschiedenster Ischämien (z.B. renaler) verwendet werden.
- 3.7 Dokument D7 beschreibt die Schutzwirkung von EPO gegen Atherosklerose in hypercholisterolämischen Kaninchen.
- 3.8 Dokument D8 beschreibt die Rolle von rEPO bei chronischen Entzündungskrankheiten (Neopterinsekung) und die Stimulation von Endothelzellen (Angiogenese) abgesehen von der üblichen Behandlung von Anämie (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen). Es gibt Hinweise auf die Eignung von EPO zur Wundheilung. Die Synergie von VEGF und EPO wird beschrieben.
- 3.9 Dokument D9 offenbart die angiogenetische Aktivität von EPO sowie die Stimulation der

Proliferation und Migration endothelialer Zellen.

- 3.10 Dokument D10 offenbart das Angiogenesepotential von EPO.
- 3.11 Dokument D11 beschreibt den Zusammenhang zwischen EPO-Behandlung und Bluthochdruck.
- 3.12 Dokument D12 offenbart, daß EPO Behandlung den Blutdruck bei Schwangeren erhöht.
- 3.13 Dokument D13 offenbart eine Hypothese, die Präeklampsie mit Plazentazytokinen in Zusammenhang bringt.
- 3.14 Dokument D14 offenbart die Verwendung von EPO zur Behandlung von akutem, ischämischem Nierenversagen. unter Verwendung subpolycythämischer Dosen. Die Behandlung führt zu einer Reparatur der Zellen (Beispiel 6). Unter der Annahme einer gültigen Priorität wird Dokument D14 für die internationale vorläufige Prüfung nicht zum Stand der Technik gezählt.
- 3.15 Die Dokumente D15 und D16 offenbaren die Verwendung von EPO zur Behandlung von chronischem Nierenversagen.
- 3.16 Dokument D17 offenbart EPO-Derivate zur Behandlung verschiedenster Krankheiten wie Wundheilung, Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Abstoßungsreaktionen.
- 3.17 Dokument D18 offenbart, daß EPO pro-angiogenetisch wirkt und die Wundheilung fördert.
- 3.18 Dokument D19 offenbart Neovaskularisierungsimplantate, die mit Zellen beschichtete sein können, die EPO erzeugen können.
- 3.19 Dokument D20 offenbart eine Methode zur Erhöhung der Zellpopulation durch ex-vivo Stimulation mit einem Morphogen. EPO ist ein entsprechender Faktor des haemopoietischen Systems.
- 3.20 Dokument D21 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend EPO und L-Arginin.
- 3.21 Dokument D22 offenbart die Ko-Verabreichung von EPO und GM-CSF.
- 3.22 Dokument D23 offenbart die synergistische Wechselwirkung von EPO mit VEGF.

4. Neuheit:

- 4.1 Die Ansprüche 1-14 beziehen sich auf die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung verschiedener Krankheiten. Da

keines der Dokumente die Verwendung derartiger Dosen zur Behandlung der angeführten Krankheiten offenbart, scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-14 sowie der weiteren abhängigen Ansprüche 29-32 bzw. des Anspruchs 43 neu zu sein.

4.2 Die Ansprüche 15-23 beziehen sich auf die Verwendung von EPO zur Herstellung von transplantierbaren Endothelzell-Präparaten, zur Herstellung zellhaltiger Organ- oder Gewebesysteme und zur Herstellung von Herzklappen. Da keines der Dokumente D2-D23 derartige Verfahren offenbart, scheint der Gegenstand dieser Ansprüche neu zu sein.

4.3 Die Ansprüche 24 und 38 beziehen sich auf die Verwendung von Erythropoietin in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation von Endothelialzellen bzw. zur Stimulation der Vaskulogenese. Da jedoch auch Herzkrankheiten und Ischämien unter diese Definition fallen (z.B. D5 oder D6, ursprüngliche Ansprüche) scheint der Gegenstand dieses Anspruchs sowie der Ansprüche 25-28 und 38-42 nicht neu gegenüber (zumindest) D2 und D3 zu sein.

4.4 Die Ansprüche 33 und 34 beziehen sich auf eine pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend Erythropoietin in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient alleine bzw. in Kombination mit weiteren Wirkstoffen. Anspruch 34 scheint nicht neu gegenüber D2 und D3 zu sein. Da unklar ist, ob es sich bei den Ansprüchen Einmaldosen handelt oder nicht, scheint der Gegenstand der Ansprüche 33-37 auch nicht neu gegenüber D21-23 zu sein.

5. Erfinderische Tätigkeit:

5.1 Die Ansprüche 1 und 2 beziehen sich auf die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung von chronischer bzw. akuter Niereninsuffizienz. Als nächster Stand der Technik kann Dokument D2 betrachtet werden, das die Verwendung von EPO zur Behandlung renaler Anämien aufgrund chronischer Niereninsuffizienz offenbart.

In der Anmeldung wurde gezeigt, daß es bei der Behandlung chronischer bzw. akuter Niereninsuffizienz mittels der erfindungsgemäßen subpolycythämischen Dosen zu einer Geweberegeneration der Niere kommt. Da die Behandlung im Stand der Technik durch

Ausgleich vom im Körper fehlenden EPO unter Erhöhung der Hämatokritwerte durchgeführt wird, scheint die Verwendung subpolycythämischen Dosen nicht naheliegend zu sein.

- 5.2 Anspruch 3 bezieht sich auf die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Wundheilung. Dokument D18, das als nächster Stand der Technik betrachtet wird, offenbart die angiogenetische Funktion von EPO bei der Wundheilung und unterscheidet sich durch die verwendete Dosis.

Das zu lösende Problem ist die Bereitstellung einer verbesserten Behandlung von Wunden. Da ein derartiger Effekt gezeigt wurde, scheint der Gegenstand des Anspruchs 3 erfinderisch zu sein.

- 5.3 Anspruch 4 bezieht sich auf die Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung verschiedenster Krankheiten.

Ausgehend von den Dokumenten D5-D7 bzw. D11-D13, die die Behandlung dieser Krankheiten mit EPO offenbaren, ist das zu lösende Problem die Bereitstellung einer verbesserten Behandlung. Da es keinen Hinweis auf eine Verbesserung gibt, scheint der Gegenstand der Ansprüche 4-14, 29-32 und 43 nicht erfinderisch zu sein.

- 5.4 Der Gegenstand der Ansprüche 15-23, der in der Anmeldung durch keinerlei Daten unterstützt wird, scheint in einer willkürlichen Anwendung der aus den Dokumenten D5, D6, D8-D10 und D19-D20 bekannten Eigenschaften von EPO zu liegen und scheint somit nicht erfinderisch zu sein.

18.10.2004

- 28 -

- 2000 Einheiten (IU; International Units)/Woche, vorzugsweise Dosen von 500 bis 2000 IU/Woche, je nach Schwere der Erkrankung und in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, verabreicht werden. Bei den erfindungsgemäß vorgesehenen Dosen von 200 bis 2000 Einheiten (IU)/Woche und pro Patient, insbesondere von 500 bis 2000 IU/Woche und pro Patient, handelt es sich um subpolycythämische Dosen, das heißt Dosen, die nicht zu einer Erythrozythose mit Hämatokritwerten von mehr als 50% führen. Die erfindungsgemäß vorgesehenen subpolycythämischen Dosen entsprechen wöchentlichen Dosen von etwa 1 bis 90 Einheiten (IU) EPO/kg Körpergewicht, insbesondere 1 bis 45 IU EPO/kg Körpergewicht, oder einer vergleichbaren Wochendosis Aranesp von 0,005 bis 0,45 µg/kg Körpergewicht, insbesondere 0,005 bis 0,225 µg/kg Körpergewicht. Bei Aranesp handelt es sich um ein doppelt PEG-yliertes EPO. Die Dosis von 200 bis 2000 Einheiten/Woche pro Patient, insbesondere von 500 bis 2000 IU/Woche und pro Patient, die erfindungsgemäß zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitszuständen vorgesehen ist, die mit einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen einhergehen, ist im Vergleich zu der üblicherweise zur Therapie renaler Anämie eingesetzten Anfangsdosis von 50-150 IU/kg Körpergewicht/Woche (in der Regel beginnend mit 4000-8000 IU/Woche, bei nicht befriedigendem Therapieergebnis jedoch auch wesentlich höher) sehr niedrig.
- Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft die Verwendung von Erythropoietin und/oder dessen Derivaten als Wirkstoff zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung o-

WO 2004/012759
PCT/EP2003/008229
Dr. med. Ferdinand Hermann Bahlmann

18. Oktober 2004
25 224 SC-KA-sh

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung von chronischer Nie-
reninsuffizienz.
- 10 2. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Behandlung von akuter Nierenin-
suffizienz.
- 15 3. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Wundheilung.
- 20 4. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung einer pharmazeu-
tischen Zusammensetzung enthaltend eine Dosis von 500 bis 2000
Einheiten EPO/Woche/Patient zur Therapie von Hypercholesterinä-
mie, Diabetes mellitus, Endothel-vermittelten chronischen Entzün-
dungskrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendothelio-
se, Atherosklerose, ischämischen Erkrankungen der Extremitäten,
Präeklampsie, Raynaud-Krankheit oder schwangerschaftsinduzierter
Hypertonie.
- 25 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die phar-
mazeutische Zusammensetzung zur parenteralen, insbesondere in-

travenösen, intramuskulären, intrakutanen oder subkutanen Verabreichung geeignet ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Injektion oder Infusion vorliegt.

5 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur pulmonalen Verabreichung geeignet ist.

10 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als wässrige Lösung, nicht-wässrige Lösung oder Pulver vorliegt.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Aerosol-Präparates vorliegt.

15 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung geeignet ist.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung als Lösung, Suspension, Emulsion oder Tablette vorliegt.

20 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung mindestens einen weiteren Wirkstoff zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen enthält.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei es sich bei dem weiteren Wirkstoff um VEGF, PIGF, GM-CSF, einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und/oder einen NO-Donator insbesondere L-Arginin handelt.

14. Verwendung nach Anspruch 13, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin ist.

5 15. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung eines transplantierbaren Endothelzell-Präparates.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei Endothelzellen in vitro durch Kultivierung endothelialer Vorläuferzellen in Gegenwart von Erythropoietin hergestellt werden.

10 17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16, wobei die Kultivierung der endothelialen Vorläuferzellen in Gegenwart mindestens eines weiteren Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PlGF, GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, insbesondere Simvastatin, Mevastatin oder Atorvastatin, und einem NO-Donator, insbesondere L-Arginin, erfolgt.

15 18. Verwendung von Erythropoietin zur Vorbehandlung und/oder Weiterbehandlung von Gewebe- oder Organtransplantaten.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die Vorbehandlung der Gewebe- oder Organtransplantate unter Verwendung isolierter endothelialer Vorläuferzellen erfolgt.

20 20. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung implantierbarer oder transplantierbarer zellhaltiger in vitro-Organ- oder Gewebesysteme, wobei die in vitro-Organ- oder Gewebesysteme vor Transplantation oder Implantation zur Induktion von Vaskulogenese und/oder Endothelzell-Bildung mit Erythropoietin behandelt werden.

21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die in vitro-Organ- oder Gewebesysteme endotheliale Vorläuferzellen enthalten.

22. Verwendung von Erythropoietin zur Herstellung von Gefäßprothesen oder Herzklappen, wobei die Gefäßprothesen oder Herzklappen mit Erythropoietin beschichtet werden.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Beschichtung der Gefäßprothesen oder Herzklappen endotheliale Vorläuferzellen enthält.

24. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der physiologischen Mobilisierung endothelialer Vorläuferzellen, der Proliferation endothelialer Vorläuferzellen, der Differenzierung endothelialer Vorläuferzellen zu Endothelzellen und/oder der Migration endothelialer Vorläuferzellen in Richtung eines angiogenen oder vaskulogenen Stimulus.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Fähigkeit sich differenzierender endothelialer Vorläuferzellen zur Adhäsion gesteigert wird.

26. Verwendung nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Stimulation endothelialer Vorläuferzellen zur Bildung von Endothelgewebe führt.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, wobei die Stimulation der endothelialen Vorläuferzellen zur Ausbildung neuer Blutgefäße führt.

28. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der Bildung von Endothelgewebe.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei
5 Erythropoietin menschliches oder tierisches Erythropoietin ist.

30. Verwendung nach Anspruch 29, wobei Erythropoietin ein Derivat,
ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein von Erythropoietin ist.

31. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30, wobei
10 Erythropoietin aus menschlichem Urin, dem Urin oder Plasma von an aplastischer Anämie leidenden Patienten, Gewebekulturen von menschlichen Nierenkrebszellen, die Fähigkeit zur Bildung von menschlichem Erythropoietin aufweisenden menschlichen Lymphoblastenzellen oder einer durch Zellfusion einer menschlichen Zelllinie erhaltenen Hybridomkultur isoliert ist.

32. Verwendung nach Anspruch 29 oder 30, wobei Erythropoietin ein
15 mittels DNA-Rekombinationstechniken hergestelltes Erythropoietin ist.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Stimulation endothelialer Vorläuferzellen, zur Stimulation der Bildung von Endothelgewebe,
20 zur Stimulation von Vaskulogenese und/oder zur Behandlung von Krankheiten oder Krankheitszuständen, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion endothelialer Vorläuferzellen stehen, umfassend Erythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff in einer Dosis von 500 bis 2000
25 Einheiten EPO/Woche/Patient sowie mindestens einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PlGF,

GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Therapie von Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Endothel-
5 vermittelten chronischen Entzündungserkrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendotheliose, Atherosklerose, ischämischen Erkrankungen der Extremitäten, Präeklampsie, Raynaud-Krankheit, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, chronischer oder akuter Niereninsuffizienz, insbesondere terminaler Niereninsuffizienz,
10 Wundheilung und Folgeerkrankungen davon, umfassend Erythropoietin und/oder ein Derivat, ein Analog, eine Modifikation oder ein Mutein davon als Wirkstoff in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten/Woche/Patient.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 34, zusätzlich
15 umfassend einen weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus VEGF, PlGF, GM-CSF, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor und einem NO-Donator.

36. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 33 oder 35, wobei der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor ein Statin wie Simvastatin,
20 Mevastatin oder Atorvastatin ist.

37. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 33 oder 35, wobei der NO-Donator L-Arginin ist.

38. Verwendung von Erythropoietin und/oder Derivaten davon in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Stimulation der Vaskulogenese.
25

39. Verwendung von Erythropoietin in einer Dosis von 500 bis 2000 Einheiten EPO/Woche/Patient zur Therapie von Krankheitszuständen oder Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers, die im Zusammenhang mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen stehen.
40. Verwendung nach Anspruch 39, wobei die Dysfunktion der endothelialen Vorläuferzellen in ihrer gestörten Fähigkeit zur Proliferation, ihrer gestörten Fähigkeit zur Differenzierung zu Endothelzellen, ihrer gestörten Fähigkeit zur Adhäsion und/oder ihrer gestörten Fähigkeit zur Migration in Richtung eines vaskulogenen oder angiogenen Stimulus besteht.
41. Verwendung nach Anspruch 39 oder 40, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen die Bildung von Endothelgewebe und/oder Blutgefäßen beeinträchtigt oder verhindert.
42. Verwendung nach einem der Ansprüche 39 bis 41, wobei die Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen pathogen bedingt ist.
43. Verwendung nach einem der Ansprüche 39 bis 42, wobei es sich bei den Krankheitszuständen oder Krankheiten, die mit einer Dysfunktion von endothelialen Vorläuferzellen im Zusammenhang stehen, um Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Endothelvermittelte chronische Entzündungserkrankungen, Endotheliose einschließlich Retikuloendotheliose, Atherosklerose, ischämische Erkrankungen der Extremitäten, Präeklampsie, Raynaud-Krankheit, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, chronische oder akute Niereninsuffizienz, insbesondere terminale Niereninsuffizienz, Wundheilung und Folgeerkrankungen davon handelt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.